Pharmakodynamische und pharmakokinetische Untersuchungen über intravenös appliziertes Chinidin bei Gesunden und Patienten mit Kardiomyopathie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Rainer Arendt
aus Düsseldorf

Bonn 1980

Pharmakodynamische und pharmakokinetische Untersuchungen über intravenös appliziertes Chinidin bei Gesunden und Patienten mit Kardiomyopathie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Rainer Arendt
aus Düsseldorf

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H.R. Ochs
2. Gutachter: Prof. Dr. G. Bodem

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. H.J. DENGLER

gewidmet
meinen Eltern
und Bettina

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	7
B Bisherige Untersuchungen	7
C Eigene Untersuchungen	11
Teil I - bei Gesunden -	12
Methodik / Chinidin-Applikation	12
Registriertechnik	12
Resultate	16
Pharmakodynamische Wirkungen / Neben-Wirkungen	16
Echokardiographische Effekte	16
Herzleistung	16
Pharmakokinetik	20
Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmako-dynamik	20
Diskussion	24
Teil II - bei Patienten mit Kardiomyopathie	27
Methodik	27
Resultate	28
Pharmakodynamik	28
Pharmakokinetik	32
Diskussion	32
D Literaturverzeichnis	41

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0060

A. Einleitung

Die Echokardiographie hat sich mittlerweile einen fest etablierten Platz als nicht-invasive Methode in der kardiologischen Diagnostik gesichert.
In vielen grundlegenden Arbeiten wurden Validität, Spezifität und Zuverlässigkeit der Methode belegt (1 - 6). Mit Hilfe dieser Methode wurde in der vorliegenden Arbeit die durchschnittliche Geschwindigkeit der circumferentiellen Faserverkürzung (mVcf) des linken Ventrikels gemessen, die als guter Index der myokardialen Kontraktilität gilt (8). Neben Preload, Afterload und Herzfrequenz ist die myokardiale Kontraktilität eine der vier Hauptdeterminanten der Pumpleistung des Herzens (7).
In den Studien von PARASKOS et al. (1), COOPER et al. (3), FORTUIN et al. (4) wurde die gute Korrelation der cineangiographisch und der echokardiographisch ermittelten mVcf demonstriert. GIBSON (6), McDONALD et al. (5), FEIGENBAUM et al. (2) verglichen echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Durchmesser, die in die Formel zur Berechnung der durchschnittlichen Geschwindigkeit der circumferentiellen Faserverkürzung eingehen, mit entsprechenden cineangiographischen Befunden.
Als aussagekräftige und den Patienten nur wenig belastende Methode eignet sich die Echokardiographie hervorragend zur Beurteilung pharmakodynamischer Effekte am Herzen.

B. Bisherige Untersuchungen

Im Jahre 1749 fand Chinidin erstmals als Antiarrhythmikum Verwendung (9). Trotz dieser langen Geschichte und des weitverbreiteten Gebrauchs der Droge seit Beginn des 20. Jahrhunderts sind die Kenntnisse seiner klinisch-pharmakologischen Eigenschaften unvollkommen (10) und die Ansichten über seine pharmakodynamischen Effekte unterschiedlich.

In einer chronologischen Reihenfolge sind wichtige Untersuchun-

gen die Arbeit von FERRER et al. (11) aus dem Jahre 1947, die bei Normalpersonen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen pharmakodynamische Untersuchungen nach Applikation einer Oralpräparation anstellten; eine elektrokardiographische Studie an mit Pentobarbital-Natrium narkotisierten Hunden von DICK et al. aus dem Jahre 1958 (12), die nach intravenös appliziertem Chinidin einen vorübergehenden Frequenzanstieg verzeichneten, der von einer progressiven Verlangsammung der myokardialen Depolarisation gefolgt war. In dieser Arbeit findet sich schon ein Hinweis auf eine Studie von GOLD und MODELL an nicht narkotisierten Hunden aus dem Jahre 1932 mit gänzlich gegenteiligen Resultaten (13). Weitere Studien wurden unternommen von ROWE et al. (14) ebenfalls an Hunden, die mit Morphium und Pentobarbital-Natrium betäubt wurden; von ANGELAKOS und HASTING (15) gleichfalls an mit Pentobarbital-Natrium narkotisierten Hunden, die thorakotomiert und zum Teil maschinell beatmet wurden. WEST und AMORY untersuchten die Wirkung von Chinidin am isolierten Vorhofmuskelpräparat vom Kaninchen (16). JAMES und NADEAU untersuchten den direkten Effekt des Chinidin auf den Sinusknoten bei mit Pentobarbital-Natrium anästhesierten, mechanisch ventilierten und thorakotomierten Hunden, bei denen das Pharmakon direkt in die Sinusknotenarterie eingebracht wurde (17). Eine weitere Studie am isolierten Kaninchenvorhofmuskel unter elektrischer Stimulation wurde von KENNEDY und WEST durchgeführt (18). 1969 führten DUCHENE-MARULLAZ et al. eine Untersuchung am nicht narkotisierten Hund durch, allerdings nur nach Gabe einer Oralpräparation (19). HEISSENBUTTEL und BIGGER korrelierten Chinidinplasmaspiegel nach oraler Applikation bei Patienten mit Arrhythmien mit elektrokardiographischen Parametern (20). Wieder an mit Pentobarbital-Natrium narkotisierten Hunden, die beatmet und thorakotomiert wurden, fand STERN nach intravenöser Applikation eine Abnahme des linksventrikulären Druckanstiegs/Zeit-Quotienten ($^{dp}/_{dt}$) (21). MARKIEWICZ et al. fanden in einer ähnlichen Versuchsanordnung keine signifikante Änderung ihres myokardialen Kontraktilitätsparameters. Hunde dienten auch ihnen als Modell, die Anästhesie wurde mit Chloralose und Urethan aufrechterhalten, die Tie-

re wurden beatmet und thorakotomiert (22). Papillarmuskel junger Katzen dienten HAMMERMEISTER et al. als Modell für ihre Untersuchung (23). Gleichfalls am isolierten Papillarmuskel aus Katzenherzen verglichen TOMODA et al. das Ausmaß der Depression der myokardialen Kontraktilität unter verschiedenen Antiarrhythmika (24).

In nicht unerheblichem Maße beruht die klinische Einschätzung einer intravenösen Chinidinapplikation als riskant oder zumindest unwägbar auf solchen Untersuchungen, die entweder in vitro unter Ausschaltung integrativer Kontrollmechanismen oder sofern doch am lebendem Modell durch Ausführung einer Allgemeinanästhesie die zu messenden Parameter schon im vorhinein in einer solchen Weise veränderten, daß die Übertragung irgendwelcher Resultate auf den Menschen fragwürdig erscheinen muß. VATNER und BRAUNWALD legen diese Umstände eindrücklich dar (25). In ihrer Arbeit zeigen sie, in welch unterschiedlicher Weise kardiovaskuläre Regulationsmechenismen auf physiologische oder pharmakologische Stimuli unter Allgemeinanästhesie oder im Zustand vollen Bewußtseins ablaufen. Nach Halothan zeigt sich abhängig von Konzentration, Dauer der Einwirkung, Gegenwart anderer Anästhetika und Vorhandensein einer der üblichen Prämedikationen bei gesunden Hunden in erster Linie ein myokarddepressiver Effekt. Desweiteren fanden VATNER und BRAUNWALD am gleichen Modell eine Dilatation des renalen Gefäßbettes und im geringeren Ausmaß auch eine iliakale Gefäßerweiterung, hingegen kaum eine Veränderung der Koronargefäßdurchblutung. Parallel hierzu wurde eine starke Konstriktion mesenterialer Gefäße registriert. Die Herzfrequenz fiel ab, ein leicht erhöhtes Schlagvolumen garantierte eine weitgehende Konstanz des Herzzeitvolumens. Im Vergleich zu diesen Effekten bei Atmung von 1 Vol % Halothan im Atmungsgemisch, trat bei 2 Vol % Halothan eine wesentlich stärkere myokarddepressive Wirkung zu Tage, die sich durch eine Reduktion der Geschwindigkeit der myokardialen Faserverkürzung und einer Abnahme des Quotienten $(^{dp}/dt)/p$ bemerkbar machte. In einer vorhergehenden Arbeit kamen VATNER und SMITH (26) an Hunden und Pri-

maten zu gleichen Resultaten. Es bleibt noch zu erwähnen, daß der durch die Allgemeinanästhesie bewirkten Umverteilung des Blutflusses natürlich auch bei pharmakokinetischen Untersuchungen erhebliche Bedeutung zukommt. Die kreislaufwirksamen Effekte des Pentobarbital-Natrium, das bei der Narkose von Laboratoriumstieren wohl am häufigsten zur Anwendung kommt, werden in der Arbeit von VATNER und BRAUNWALD(25) und in einer Studie von MANDERS und VATNER (27) dargestellt. 15 Minuten nach Gabe von 30 mg Pentobarbital pro kg Körpergewicht zeigte sich bei den Versuchstieren gegenüber dem Ausgangsstatus keine Änderung des Herzzeitvolumens, des arteriellen Blutdrucks, des peripheren Gesamtwiderstandes, hingegen verminderten sich das Schlagvolumen und die myokardiale Kontraktilität, gemessen als Druckanstiegs-Zeit-Quotient ($^{dp}/dt$), und zwar in erster Linie infolge einer verzögerten ventrikulären Entleerung und nicht aufgrund eines verminderten enddiastolischen Volumens. Die Allgemeinanästhesie modifiziert die autonome Reflexkontrolle des Kreislaufs. Nach Noradrenalin, Dopamin und Morphinsulfat fand sich beim voll bewußten Tier eine erhebliche koronare Vasokonstriktion, nicht jedoch beim narkotisierten Versuchstier. Bei operierten Hunden, die unter Allgemeinanästhesie einen größeren Blutverlust erlitten, zeigte sich eine erhebliche renale Vasokonstriktion, während der gleiche Blutverlust beim voll bewußten Tier zu renaler Vasodilatation führte.
Die Wirkung der Allgemeinanästhesie bezüglich des Kreislaufverhaltens nach Blutverlust war der operativen Ausschaltung der arteriellen Barorezeptoren beim Versuchstier vergleichbar. Eine durch elektrische Stimulation bedingte Zunahme der Herzfrequenz war beim voll bewußten Tier nur von einer geringen Zunahme der myokardialen Kontraktilität gefolgt [$(^{dp}/dt)/p$ und Vcf], beim betäubten Tier hingegen war die Zunahme der Kontraktilität beachtlich. Volumenbelastung beim Versuchstier unter Allgemeinanästhesie bewirkte in unterschiedlichem Maße eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz, wohingegen die Vergrößerung des Preload beim voll bewußten Tier zu einer signifikanten Steigerung der Herzfrequenz führte, die durch Atropin und

Propranolol blockierbar war. Das Resultat dieser Untersuchungen von VATNER et al. ist, daß die Durchführung einer Allgemeinanästhesie die Ausgangslage des Herz-Kreislaufsystems beeinflußt, außerdem die Verteilung des regionalen Blutflusses, die Reaktion auf Veränderungen von Herzfrequenz, Preload, Afterload und insbesondere die integrative Kreislaufkontrolle. Jeder Eingriff, pharmakologischer oder physiologischer Art, der zu experimentellen Zwecken die Hämodynamik, das Ausmaß der Barorezeptorenstimulation, die Herzfrequenz, das Preload oder das Afterload verändert, führt zu ganz unterschiedlichen Reaktionen bei vollem Bewußtsein und unter Allgemeinanästhesie.

Wenn die Bedeutung des Tierexperiments für die pharmakologische Grundlagenforschung gar nicht herausgehoben zu werden braucht, so sind doch die Ergebnisse von VATNER et al. ein strenger Hinweis dafür, daß nur Resultate, die beim voll bewußten Tier erhoben wurden, wirklich verwertbar sein können und auch dann kann solchen Untersuchungen nur Modellcharakter zugebilligt werden, da sich die wirkliche Situation beim Menschen noch vielfach anders darstellt.

C. Eigene Untersuchungen

Die antiarrhythmischen Eigenschaften des Chinidins sind gut bekannt, kontrovers sind die Ansichten hinsichtlich des Effekts auf die Herzleistung. Untersuchungen in vitro demonstrieren eine verminderte Kontraktilität des Herzmuskels (16, 18, 23, 24). Experimente an nicht sedierten Hunden ergaben keine Veränderung der Kontraktilität (22).
Obwohl die intravenöse Applikation von Chinidin klinisch weitgehend als riskant angesehen wird, ergaben Untersuchungen von OCHS, GREENBLATT et al. (28 - 30) und ebenfalls auch die Ergebnisse anderer Untersucher (31, 32), daß die gut überwachte intravenöse Infusion therapeutischer Chinidindosen ohne negative Folgen bleibt.

Im nachfolgenden 1. Teil der eigenen Untersuchungen wurden mittels der Echokardiographie Einflüsse auf die Herzleistung einer einmaligen intravenös applizierten Chinidindosis bei Gesunden untersucht.

Teil I - bei Gesunden -

Methodik / Chinidin-Applikation

Zehn gesunde, freiwillige Versuchspersonen im Alter von 23 bis 34 Jahren, darunter 8 Männer und 2 Frauen, nahmen an der Studie teil. Hinweise auf irgendeine vorliegende Erkrankung der Versuchspersonen ergaben sich nicht.
Nach Aufzeichnung eines Ausgangsechokardiogramms, Registrierung des Blutdruckwertes und Ableitung eines Elektrokardiogramms wurden 300 mg Chinidin-Base als Gluconat (Firma Eli-Lilly und Co., Indianapolis, Indiana, USA) mittels einer Infusionspumpe (Firma Braun, Melsungen, Bundesrepublik Deutschland) über 15 Minuten in eine Armvene infundiert, die Versuchspersonen befanden sich währenddessen in der horizontalen Lage.
Venöse Blutproben wurden am anderen Arm jeweils bevor und 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 und 24 Stunden nach Beginn der Infusion gewonnen.
Das Serum wurde abzentrifugiert und eingefroren.
Gleichzeitig zu den angegebenen Zeiten und zusätzlich 5 und 10 Minuten nach Start der Infusion wurden Echokardiogramm, Elektrokardiogramm, Blutdruck und Karotispulskurve registriert.

Registriertechnik

Echokardiogramme wurden auf leichtempfindlichem Papier mit Hilfe eines Honeywell-Photopapierschreibers bei einer Papiergeschwindigkeit von 50 bzw. 100 mm/sec und des Picker Echoview-

80 20 A-Echokardiographen aufgezeichnet. Der Ultraschallkopf mit 2,25 MHz, 1,27 cm-Fokus in 7,5 cm Tiefe, mit einer Repitionsrate von 100 Impulsen/sec wurde parasternal links im 3. oder 4. Interkostalraum aufgesetzt und nach hinten seitlich unten auf das Septum interventriculare gerichtet, die Chordae tendineae des Mitralklappenapparates und die Herzhinterwand wurden dargestellt. Simultan wurde das EKG abgeleitet und die Karotis-Puls-Kurve aufgezeichnet.

Die endsystolischen und die enddiastolischen Ventrikeldurchmesser wurden in den Echokardiogrammen ausgemessen. Als endsystolischer Durchmesser (Ds) galt der geringste Abstand zwischen Hinterwand und Septum, der enddiastolische Durchmesser (Dd) wurde zu Beginn des QRS-Komplexes gemessen. Die Austreibungszeit (ET) wurde der simultan aufgezeichneten Karotispulskurve entnommen (Abb. 1). Die Bestimmung der Herzfrequenz, der Dauer des QRS-Komplexes und der QT-Zeit erfolgte im Elektrokardiogramm. Bei Auftreten einer U-Welle wurde das steilste Stück des absteigenden Schenkels der T-Welle bis zur Isoelektrischen extrapoliert. Der Blutdruck wurde mit einem Sphygmomanometer gemessen.

Die Parameter der linksventrikulären Herzleistung ergaben sich aus folgenden Berechnungen:

die Durchschnittsgeschwindigkeit der circumferentiellen Faserverkürzung $\quad \text{mean Vcf} = \frac{Dd - Ds}{Dd \times ET}$

und die Ejektionsfraktion $\quad EF = \frac{Dd^3 - Ds^3}{Dd^3}$

Bestimmung der ungebundenen und der Gesamtchinidinserumkonzentration

Chinidinkonzentrationen in Körperflüssigkeiten wurden mit der Spektrophotofluorometrie bestimmt (28), Sensitivität und Spe-

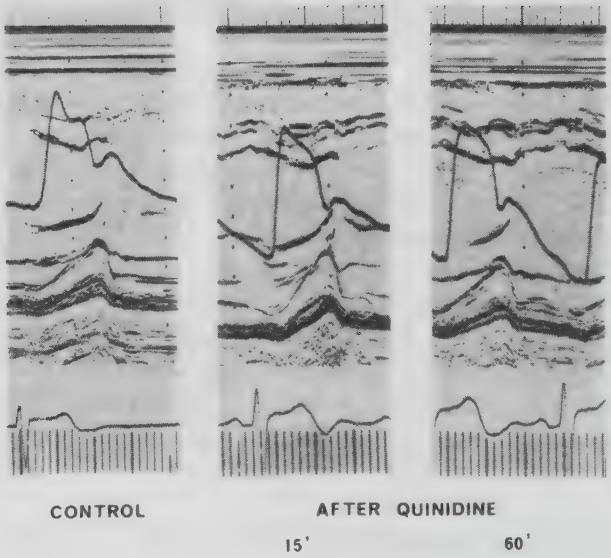


Abb. 1: Echokardiogramm und simultan aufgezeichnete Karotispulskurve einer repräsentativen Versuchsperson vor (links), zum Ende (Mitte) und 45 min nach Ende (rechts) der Chinidininfusion.

zifität der Methode sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben (28, 33, 34, 35).
Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung wurde mittels Gleichgewichtsdialyse (33) bestimmt.

Pharmakokinetische und statistische Analysen

Die während der 24 h nach der Chinidininfusion erhaltenen Werte für die ungebundene und die Gesamtchinidinserumkonzentration wurden mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung nach der "weighted nonlinear least-squares regression analysis" analysiert (28, 36). Die einzelnen Daten für jede Person wurden in die folgende biexponentielle Funktion eingesetzt:

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

C ist die Serumchinidinkonzentration zur Zeit t nach Ende der Infusion. A und B sind "hybrid intercept terms" und α und ß sind "hybride Geschwindigkeitskonstanten".
Nach Korrektur für die Infusionsperiode wurden mit den entsprechenden Werten für die oben angegebene Funktion folgende pharmakokinetische Variabeln berechnet:
das Volumen des zentralen Compartment (V_1),
das totale Verteilungsvolumen (Vd),
die entsprechende Verteilungshalbwertzeit ($t_{1/2\,\alpha}$),
die entsprechende Eliminationshalbwertzeit ($t_{1/2\,\beta}$)
und die totale Clearance (28, 37, 38).

Die Relation zwischen den einzelnen pharmakodynamischen Variabeln jeweils zu 0.2, 0.5, 0.75 und 1.0 Stunden nach Start der Infusion und den Werten für die totale und ungebundene Chinidinserumkonzentration zu den entsprechenden Zeiten wurde mit der linearen Regressionsanalyse bestimmt.

Resultate

Pharmakodynamische Wirkungen /Nebenwirkungen

Zwei Personen klagten über eine "verstopfte Nase" während der Chinidininfusion. Weitere subjektive Veränderungen wurden nicht angegeben.

Elektrokardiographische Effekte

Das intravenös applizierte Chinidin bewirkte einen vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz und eine Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) (Abb. 2). Diese Veränderungen waren bereits zum Ende der Infusion wieder rückläufig. Signifikante Veränderungen der QRS-Dauer kamen nicht zur Beobachtung.

Herzleistung

Das intravenös applizierte Chinidin bewirkte keine signifikante Veränderung des Blutdruckes (Abb. 3). Die mean Vcf und die EF fielen nicht ab, nahmen hingegen im Vergleich zu den Ausgangswerten während der Chinidininfusion signifikant zu (Abb. 3, 4, 5).
Kurz nach Ende der Infusion waren die entsprechenden Variabeln zum Teil wieder auf dem Niveau des Ausgangsbefundes. Allerdings ergaben sich im Laufe der 24 h noch beträchtliche Schwankungen bei den beschriebenen Parametern.

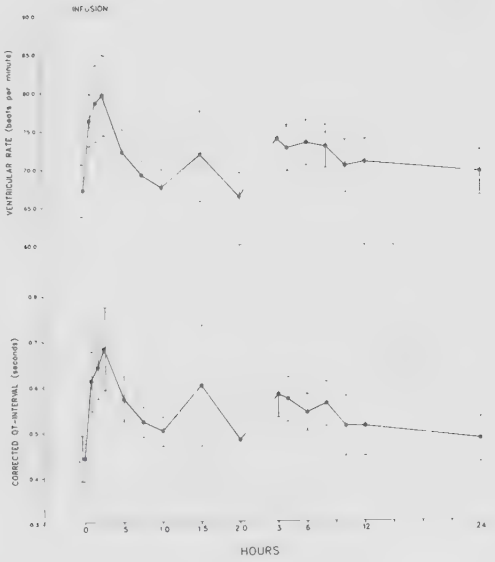


Abb. 2: Elektrokardiographisch bestimmte Herzfrequenz und frequenzkorrigiertes QT-Intervall vor, während und nach der Chinidininfusion.
Jeder Punkt ist der Durchschnittswert aller Versuchspersonen zum entsprechenden Zeitpunkt (± Standardabweichung des Mittelwertes SE). Die 15 minütige Infusion beginnt zum Zeitpunkt 0 (vertikal gepunktete Linie).

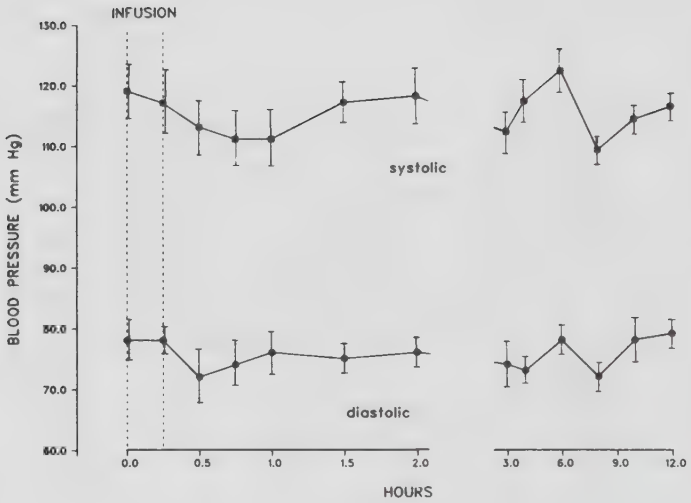


Abb. 3: Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte wurden mit dem Sphygmomanometer gemessen jeweils vor, während und nach der Chinidininfusion.
Jeder Punkt ist der Durchschnittswert (± Standardabweichung des Mittelwertes SE) aller Versuchspersonen zu den entsprechenden Zeitpunkten. Die 15 minütige Infusion (vertikal gepunktete Linie) beginnt zum Zeitpunkt 0.

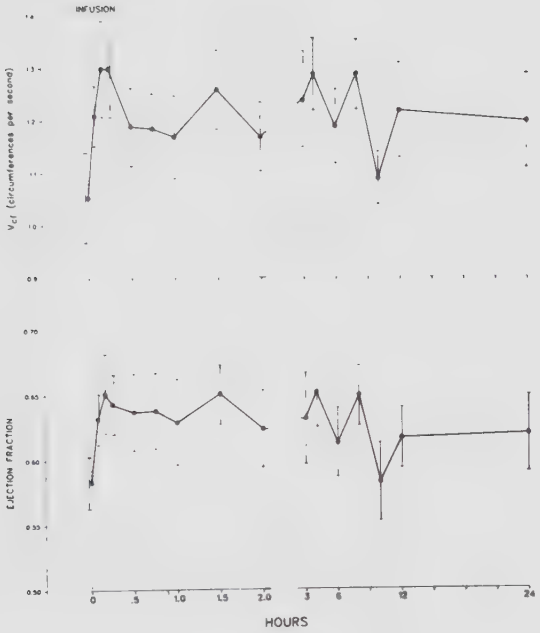


Abb. 4 und 5: Echokardiographisch bestimmte Durchschnittsgeschwindigkeit der circumferentiellen Faserverkürzung (mVcf) und Ejektionsfraktion (EF) vor, während und nach der Chinidininfusion.
Jeder Punkt ist der Durchschnittswert (± Standardabweichung des Mittelwertes SE) aller Versuchspersonen zu den entsprechenden Zeiten. Die 15 minütige Infusion (gepunktete Linie) beginnt zum Zeitpunkt 0.

Pharmakokinetik

In der Tabelle 1 sind die nach der Analyse erhaltenen Werte für die Serumchinidinkonzentration aller Versuchspersonen enthalten. Der Durchschnittswert für das nicht an Protein gebundene Serumchinidin lag zwischen 16,8 und 23,4 %. Für das Gesamtchinidin ergab sich ein Verteilungsvolumen von 2,0 l/kg, eine Eliminationshalbwertzeit von 6.3 h, die Gesamtclearance war 3,8 ml/min/kg. Diese Werte entsprachen weitgehend den bei einer anderen Gruppe von Versuchspersonen gefundenen (28). Die Eliminationshalbwertzeit für das ungebundene Chinidin lag mit 5.2 h nahe der für das Gesamtchinidin errechneten, trotzdem war der Unterschied statistisch signifikant. Die Werte für das Verteilungsvolumen des nicht gebundenen Chinidin waren allerdings mit 8,8 l/kg, die Gesamtclearance des ungebundenen Anteils mit 19,8 ml/min/kg mehr als viermal so groß wie die entsprechenden Werte für das Gesamtchinidin.

Diese Ergebnisse bestätigen die einer vorhergehenden Arbeit (33) und belegen deutlich, daß pharmakokinetische Studien, die nur das Gesamtchinidin, nicht aber den pharmakologisch aktiven ungebundenen Anteil berücksichtigen, das Ausmaß der Verteilung und die metabolische Gesamtclearance des ungebundenen Pharmakons wesentlich unterschätzen.
Die Eliminationshalbwertzeit des Gesamtchinidins und des ungebundenen Teils sind jedoch weitgehend gleich, insofern scheint das Ausmaß der Proteinbindung im wesentlichen unabhängig von der Gesamtkonzentration zu sein.
Abbildung 6 zeigt repräsentative Serumkonzentrationskurven des Gesamtchinidins und des ungebundenen Chinidins.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

In der Tabelle 2 werden die für das Ende der Infusion und in 0.25 h-Intervallen danach gefundenen Korrelationskoeffizien-

Tabelle 1: Pharmakokinetik des Gesamtchinidins und der ungebundenen Fraktion nach einer einmaligen intravenösen Dosis.

Person	Alter/ ♀	Gewicht (kg)	% ungeb. Chinidin Mittelwert (± SE)		Verteilungsvolumen (l/kg) gesamt	ungeb.	Eliminations-Halbwertzeit (h) gesamt	ungeb.	Totale Clearance (ml/min/kg) gesamt	ungeb.
HO	33/m	70	19.7	(±0.9)	2.52	11.94	6.66	6.03	4.37	22.88
WT	26/m	73	20.0	(±0.9)	1.73	7.03	5.87	4.10	3.41	19.79
RS	24/w	52	22.4	(±0.8)	1.65	7.25	4.75	4.13	4.01	20.20
DS	27/m	60	19.7	(±0.4)	2.55	11.03	7.88	5.73	3.74	22.25
SM	27/m	70	18.7	(±1.1)	1.53	6.40	4.99	3.54	3.55	20.89
PM	23/m	74	22.3	(±0.6)	1.81	7.80	6.08	5.68	3.44	15.85
MH	22/w	52	20.9	(±0.8)	2.27	9.49	6.24	5.21	4.19	21.05
RA	22/m	70	16.8	(±0.3)	1.47	7.17	5.98	4.39	2.85	18.88
NB	23/m	64	23.4	(±0.9)	3.00	11.67	6.66	6.19	5.21	21.79
WE	23/m	80	20.5	(±0.5)	1.84	8.54	7.52	6.86	2.83	14.38
Durchschnittswert					2.03	8.83	6.26	5.18	3.76	19.80
(± Standardabweichung des Mittelwertes SE)					(±0.16)	(±0.65)	(±0.31)	(±0.34)	(±0.23)	(±0.87)

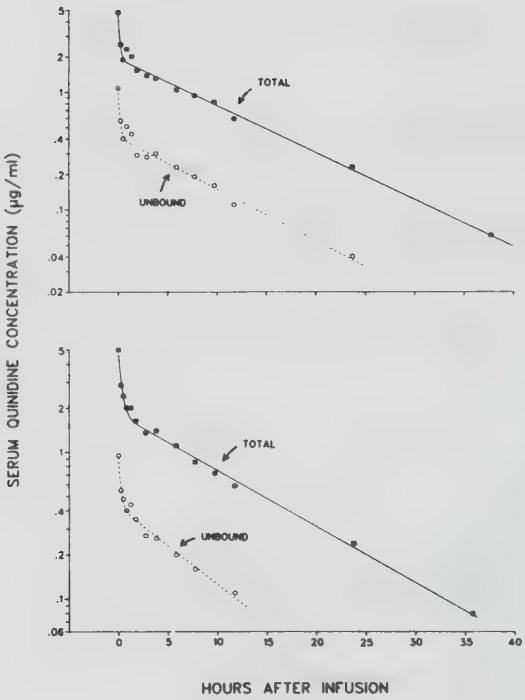


Abb. 6: Serumkonzentrationen des Gesamt- und des ungebundenen Chinidins bei den Personen WE (oben) und DS (unten) nach intravenöser Chinidininfusion.
(Siehe auch Tabelle 1)

Tabelle 2: Verhältnis zwischen Gesamt- und ungebundener Chinidinserumkonzentration und Abweichung der kardialen pharmakodynamischen Parameter vom Ausgangswert.

Bestimmung der Serumkonzentration zu	Korrelationskoeffizient* für die Serumkonzentration mit: Zunahme der Herzfrequenz**		Verlängerung der QRS-Dauer**		Verlängerung der QTc-Zeit**		Zunahme der Vcf**	Zunahme der EF**	
Ende der Infusion									
gesamt	-.609	(p<.05)	-.229		-.393		-.251	+.002	
ungebunden	-.605	(p<.05)	-.305		-.380		-.308	-.070	
0.25 h nach Ende d. Infusion									
gesamt	-.649	(p<.05)	+.425		-.569	(p<.10)	+.338	+.534	
ungebunden	-.742	(p<.02)	+.255		-.662	(p≅.05)	+.413	+.640	(p<.10)
0.5 h nach Ende d. Infusion									
gesamt	-.616	(p<.03)	+.010		-.506	(p<.10)	-.068	+.157	
ungebunden	-.437		-.145		-.337		-.222	-.079	
0.75 h nach Ende d. Infusion									
gesamt	-.512	(p<.1)	-.138		-.481	(p<.11)	+.481	+.472	
ungebunden	-.526	(p<.1)	-.151		-.471	(p<.1)	+.460	+.574	(p<.10)

* Bei signifikanter Korrelation wird in Klammern das Signifikanzniveau angegeben
** Veränderung gegenüber Ausgangsbefund

ten der Gesamt- und der ungebundenen Chinidinserumkonzentration mit den verschiedenen pharmakodynamischen Veränderungen, ausgedrückt als Abweichung vom Ausgangsbefund, wiedergegeben. Nur wenige der Korrelationen erwiesen sich statistisch als signifikant. Die Zunahme der Herzfrequenz war zu allen vier Zeitpunkten negativ korreliert mit den entsprechenden Gesamt- und ungebundenen Chinidinserumkonzentrationen, dies als Hinweis, daß höhere Chinidinkonzentrationen keineswegs mit einem größeren Anstieg der Herzfrequenz verbunden sind. Ähnliche negativ korrelierte Beziehungen wurden in Bezug auf das korrigierte QT-Intervall deutlich. Keine wesentliche Beziehung bestand zwischen den Serumchinidinkonzentrationen und der QRS-Dauer, der mean Vcf und der EF.

Diskussion

Der Einfluß therapeutischer Chinidindosen auf die myokardiale Kontraktilität in vivo ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Mit Hilfe der Echokardiographie, die sich mittlerweile als empfindliche und verläßliche nicht invasive Methode auch zur Darstellung pharmakologisch induzierter Veränderungen der myokardialen Kontraktilität etabliert hat (s.o.), wollte ich deshalb mit meiner Untersuchung an gesunden, freiwilligen Versuchspersonen den Einfluß einer einmaligen therapeutischen intravenösen Chinidininfusion auf die linksventrikuläre Leistung verfolgen.

Die Injektion einer einmaligen therapeutischen Chinidindosis intravenös erhöht signifikant die Herzfrequenz und verlängert das korrigierte QT-Intervall. Diese Wirkung hielt nur für ungefähr 30 Minuten nach Ende der Infusion an, die späteren Werte lagen wieder im Bereich des Ausgangsstatus. Die durch Chinidin induzierte Beschleunigung der Herztätigkeit war ähnlich derjenigen in vorhergegangenen Studien nach intravenöser Gabe von Chinidinlactat (28, 29). Der Einfluß des Chinidins auf die

Herzfrequenz hängt von der spezifischen experimentellen Situation ab. Reflektorische sympathische Stimulation mag die Beschleunigung der Herztätigkeit erklären, wie sie bei intakten,nicht narkotisierten Hunden nach oraler Gabe von Dihydrochinidin beobachtet wurde (19). Diese chinidininduzierte Beschleunigung der Frequenz war nahezu vollständig durch Propranolol unterdrückbar. Beim Menschen allerdings reichten 160 mg Propranolol p.o. pro Tag nicht aus, um die ohne Propranolol beobachtete Zunahme der Herzfrequenz nach intravenöser Chinidinapplikation zu verhindern (29). Bei narkotisierten, thorakotomierten Hunden kam nach intravenöser Chinidingabe eine Abnahme der Herzfrequenz zur Beobachtung (22, 21). Anästhesie und Thorakotomie beeinflussen allerdings schon als solche in ganz wesentlichem Maße Hämodynamik und myokardiale Kontraktilität, so daß es unter solchen Umständen sehr schwierig sein dürfte, den Effekt einer Chinidinapplikation richtig zu interpretieren (25, s.o.).

Chinidin bewirkt in dieser Studie keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks. FERRER et al. beobachteten bei 50 % gesunder Versuchspersonen nach einer einzelnen oralen Dosis von 0,8 g Chinidinsulfat einen Abfall des aortalen Blutdrucks (11). Chinidininduzierte Hypotension, unter verschiedenen experimentellen Bedingungen beobachtet, wurde auf einen zentralen und einen peripheren Effekt des Pharmakons zurückgeführt, aber weder der eine noch der andere Mechanismus sind hinreichend dokumentiert. Der Anstieg der Herzfrequenz und der EF nach intravenöser Chinidingabe in der vorliegenden Studie sind möglicherweise reflektorische Veränderungen, die einen hypotensiven Effekt des Medikaments überlagerten. JAMES et al. (17) beobachteten wiederum einen geringen Anstieg der Herzfrequenz bei Hunden unter Allgemeinanästhesie, bei denen Chinidin in die Sinusknotenarterie injiziert wurde, unter der Annahme eines direkt stimulierenden Einflusses, den das Chinidin auf den Sinusknoten ausübe.

Jedenfalls besteht nunmehr der Eindruck, daß eine nicht toxische intravenöse Dosis Chinidin bei gesunden und in Ruhe befind-

lichen Personen auf die Kontraktilität einen zu vernachlässigenden Effekt hat. Diese Schlußfolgerung muß nicht notwendigerweise auch für Personen mit eingeschränkter myokardialer Funktion zutreffend sein, dieser Fragestellung geht der 2. folgende Teil der vorliegenden Untersuchung nach.

Die Chinidininfusion verursacht einen kurzdauernden aber signifikanten Anstieg der mean Vcf und der EF. Wie auch andere Indices der myokardialen Kontraktilität werden diese Parameter durch das Preload, das Afterload und die Herzfrequenz beeinflußt. Nach den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten zu urteilen, stieg das Afterload während der Untersuchung nicht und ist somit vermutlich nicht ursächlich für den positiv inotropen Effekt des Chinidins anzusehen. Die Tachykardie hingegen mag zur Verbesserung der Kontraktilität beigetragen haben. Zusätzlich könnte die anticholinergische Wirkkomponente des Chinidins durch eine Moderation vagaler Einflüsse auf das Herz der Erhöhung der Vcf und der EF förderlich gewesen sein. Jedenfalls zeigen die vorliegenden Ergebnisse, daß einer therapeutischen intravenösen Chinidindosis bei gesunden Personen kein negativ inotroper Effekt zukommt.

Hinsichtlich des kinetischen Verhaltens ergeben sich bei der intravenösen Applikation keine nennenswerten Unterschiede zwischen Chinidinglukonat und Chinidinlactat (28, 29). Die hier angegebene Proteinbindung ist ähnlich der von anderen Untersuchern mitgeteilten (33).
Das Zugrundelegen der Gesamtchinidinkonzentration anstelle der Konzentration des ungebundenen Chinidins führt zu einer beträchtlichen Unterschätzung des Ausmaßes der Verteilung und der metabolischen Clearance, da nur die ungebundene Fraktion im Serum für die Verteilung und die Clearance zur Verfügung steht.

Im Unterschied zu einer vorhergehenden Mitteilung ergeben sich für die Gesamt- und ungebundene Chinidinserumkonzentration keine Korrelationen mit aktuellen EKG-Veränderungen (33). EDWARDS et al. demonstrierten eine schwache Korrelation der Chinidin-

plasmakonzentration mit dem QTc-Intervall nach einer einmaligen oralen Dosis (39). Eine stärkere Kopplung zwischen Chinidinkonzentration und kardialen Effekten mag sich nach Einstellung eines Gewebe-Serumkonzentrationsgleichgewichtes ergeben, wie es sich erst nach Mehrfachapplikation einstellt.

Teil II - bei Patienten mit Kardiomyopathie -

Im vorhergegangenen Teil der Untersuchung wurde dargelegt, daß intravenös appliziertes Chinidin bei gesunden Freiwilligen weder zu einem Blutdruckabfall führte, noch die echokardiographisch bestimmbaren Kontraktilitätsparameter verschlechterte. Der zweite Teil dieser Studie wurde methodisch dem ersten Teil entsprechend an Patienten mit Kardiomyopathie durchgeführt.

Methodik

Acht männliche Patienten im Alter zwischen 23 und 64 Jahren nahmen nach detaillierter Aufklärung an dieser Studie teil. Bei allen war mittels Links- und Rechtskatheter, koronarer Angiographie und linksventrikulärer Angiographie die Diagnose 'kongestive Kardiomyopathie' gestellt. Klinisch waren die Patienten entsprechend der New York Heart Association Classification einem Stadium II oder III zuzuordnen, alle erhielten Digoxin und/oder Diuretika. Jede medikamentöse Therapie wurde 24 h vor und 30 h während der Studie ausgesetzt. Unter ständiger elektrokardiographischer Überwachung erhielten die Patienten eine 300 mg Chinidinglukonat-Einzeldosis als intravenöse Infusion über 15 min.

Venöses Blut wurde vor, während, am Ende der Infusion und in kurzen Abständen während der nächsten 24 bis 36 h entnommen. Mit Hilfe der Echokardiographie wurde die Ejektionsfraktion (EF) und die mittlere circumferentielle Faserverkürzung (mVcf)

bestimmt (Abb. 10, 11), die Methodik entspricht der oben bereits erläuterten. Diese Untersuchungen wurden im Laufe der 24 h nach der Infusion wiederholt durchgeführt. Die Patienten blieben 2 - 3 h während und nach der Infusion in der horizontalen Lage, durften danach in begrenztem Umfange umherlaufen, mußten sich aber 10 min vor jeder echokardiographischen Untersuchung wieder hinlegen.

Acht gesunde männliche Freiwillige, bei denen keine Erkrankung bekannt war und die hinsichtlich Durchschnittsalter und Durchschnittsgewicht den Kardiomyopathiepatienten vergleichbar waren, standen als Kontrollgruppe für die pharmakokinetischen Untersuchungen zur Verfügung. Sie erhielten entsprechend 250 - 300 mg Chinidinbase intravenös. Blutproben wurden zu identischen Zeitpunkten gemessen. Die Serumkonzentration des Chinidins wurde mit Hilfe der Spektrophotofluorometrie gemessen. Das Verteilungsvolumen (Vd), die Eliminationshalbwertzeit und die Gesamtclearance wurden wie oben angegeben gemessen. Bei jedem Patienten und jeder Kontrollperson wurde die an Plasmaproteine gebundene Fraktion des Chinidins mit Hilfe der Gleichgewichtsdialyse ermittelt.

Resultate

Pharmakodynamik

Die vor der Gabe von Chinidin echokardiographisch ermittelte EF lag mit 0,30 ebenso wie die mVcf mit 0,55/sec unter den für die Kontrollgruppe gesunder Freiwilliger ermittelten Werten. Dieser Unterschied war im Hinblick auf die Pathophysiologie der zugrundeliegenden Erkrankung zu erwarten.
Die Infusion von Chinidin verminderte weder die mVcf noch die EF, noch war eine Zunahme des endsystolischen bzw. des diastolischen Durchmessers zu verzeichnen (Abb. 7, 8, 9). Stattdessen war eine vorübergehende Zunahme sowohl der EF als auch der mVcf

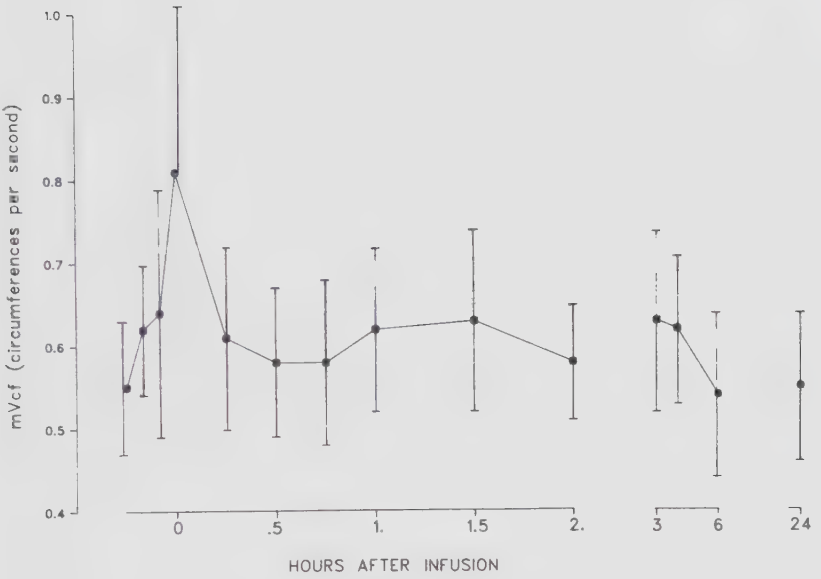


Abb. 7: Durchschnittsgeschwindigkeit der circumferentiellen Faserverkürzung (mVcf) vor, während und nach der Chinidininfusion bei 8 Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie.
Jeder Punkt ist der Durchschnittswert (± SE) aller 8 Patienten zur entsprechenden Zeit. Infusionsende zum Zeitpunkt 0.

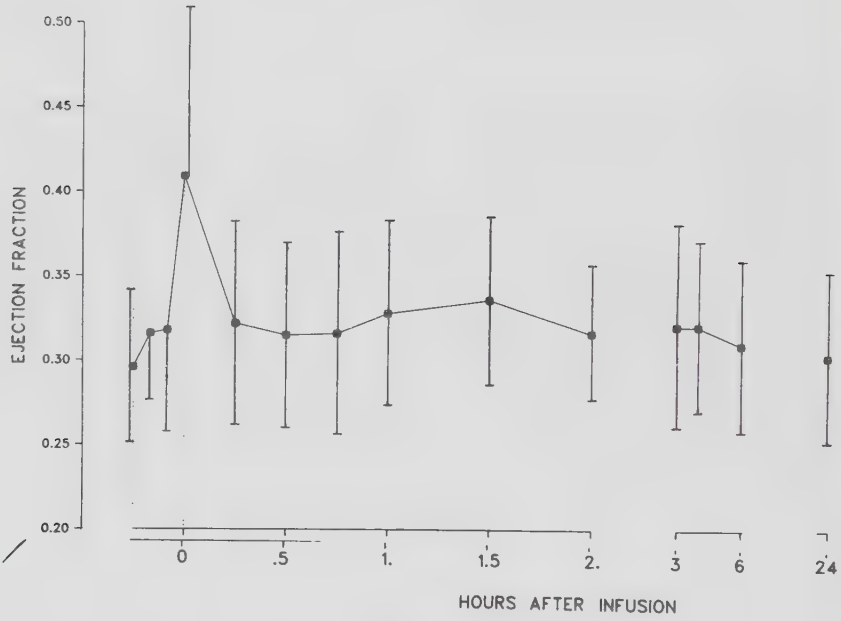


Abb. 8: Ejektionsfraktion vor, während und nach der Chinidininfusion bei 8 Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie.
Jeder Punkt ist der Durchschnittswert (± SE) aller 8 Patienten zur entsprechenden Zeit. Infusionsende zum Zeitpunkt 0.

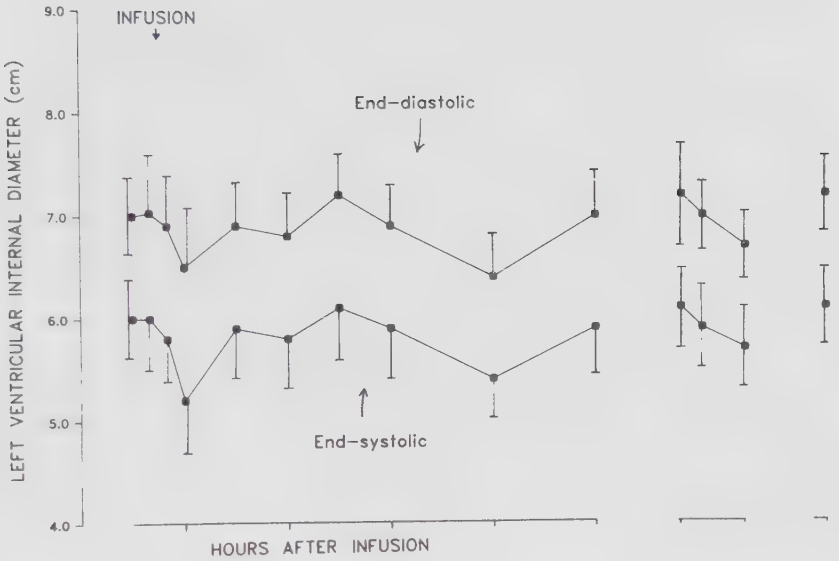


Abb. 9: Linksventrikuläre innere Durchmesser vor, während und nach der Chinidininfusion bei 8 Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie.
Jeder Punkt ist der Durchschnittswert (± SE) aller 8 Patienten zur entsprechenden Zeit. Infusionsende zum Zeitpunkt 0.

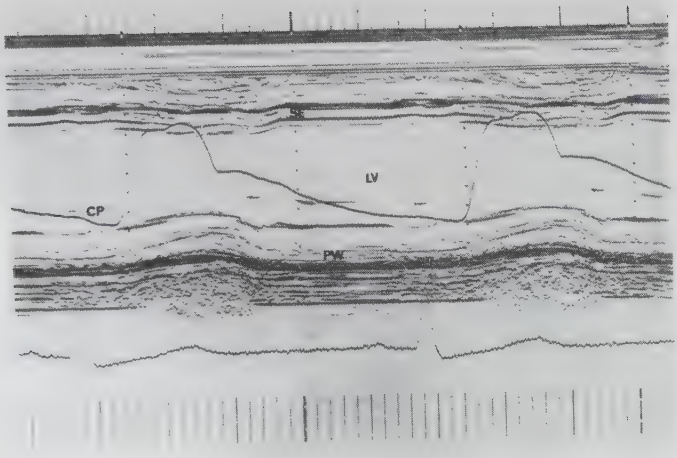
zu beobachten (Abb. 10, 11). Dieser wohl dem Chinidin zuzurechnende Effekt war nur von kurzer Dauer und nach Beendigung der Infusion nicht mehr nachweisbar. Signifikante Änderungen des Blutdrucks ergaben sich nicht. Die Herzfrequenz erhöhte sich während der Infusion von 82 auf 90 Schläge/min, diese Änderung war nicht signifikant.

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Daten des Chinidins bei Patienten mit Kardiomyopathie und bei bezüglich Alter, Geschlecht und Gewicht vergleichbaren Kontrollpersonen sind der Tabelle 3 zu entnehmen (siehe auch Abb. 12).
Die Chinidinclearance ist bei dem Patientenkollektiv kleiner als bei den gesunden Kontrollpersonen (Abb. 13), ohne daß dieser Unterschied signifikant gewesen wäre. Da das Vd bei der Patientengruppe ebenfalls geringer war (Abb. 14), ergab sich für die $t_{1/2}$ kein Unterschied bei beiden Gruppen (Abb. 15). Genausowenig ergab sich ein Unterschied der Proteinbindung bezüglich des Ausmaßes (Abb. 16).

Diskussion

Dieser Teil der Studie versuchte die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Effekte einer langsamen, gut überwachten intravenösen Applikation einer therapeutischen Chinidindosis bei Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie zu erfassen.
Wie im ersten Teil der Untersuchung bei gesunden Versuchspersonen und anderen Studien mit herzkranken Patienten zeigten sich nach der Chinidingabe keine wichtigen kardiovaskulären Veränderungen (28, 33, 40, 49, 42).
Die erhobenen echokardiographischen Parameter erbrachten keinen Hinweis auf eine verminderte Kontraktilität. Bei entspre-



CONTROL

Abb. 10: Echokardiogramm und simultan aufgezeichnete Karotispulskurve eines repräsentativen Kardiomyopathiepatienten vor Beginn der Chinidininfusion.
CP = Carotispulskurve
SE = Septum interventriculare
PW = Hinterwand
LV = linker Ventrikel

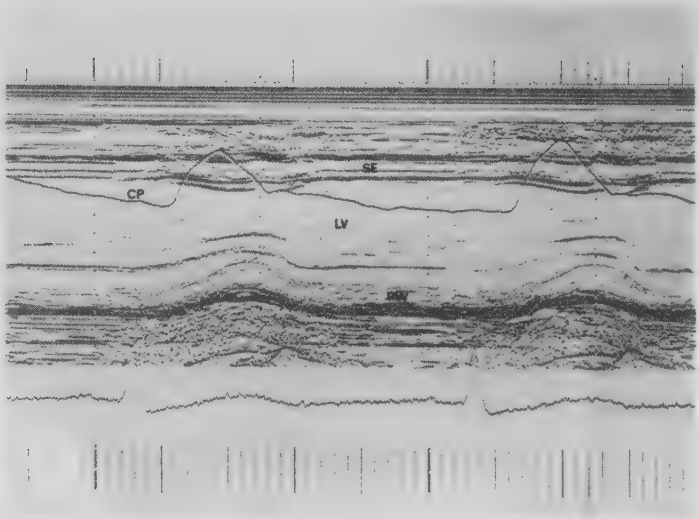


Abb. 11: Echokardiogramm und simultan aufgezeichnete Karotispulskurve eines repräsentativen Kardiomyopathiepatienten zum Ende der Chinidininfusion.
CP = Carotispulskurve
SE = Septum interventriculare
PW = Hinterwand
LV = linker Ventrikel

Tabelle 3: Pharmakokinetische Variabeln bei Kontrollpersonen und Patienten mit Kardiomyopathie nach intravenösem Chinidin.

Merkmale der Personen			Chinidin-Kinetik			
Person	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Vd (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)	Clearance (ml/min/kg)	ungeb Fraktion (%)
Kontrollpersonen						
K-1	25	72	2.03	5.4	4.31	20.6
K-2	31	80	2.41	5.0	5.61	25.4
K-3	34	85	3.83	11.5	3.85	24.1
K-4	41	86	1.54	6.8	2.61	6.0
K-5	43	85	2.45	9.0	3.13	21.2
K-6	51	94	1.32	8.4	1.82	13.9
K-7	53	67	2.23	8.0	3.21	18.2
K-8	69	89	2.34	8.0	3.37	23.8
DSW	43.4	82.3	2.27	7.8	3.49	19.2
(± SE)	(±5.0)	(±3.1)	(±.27	(±0.7)	(±0.40)	(±2.3)
Patienten mit Kardiomyopathie						
P-1	23	68	2.02	5.7	4.06	16.4
P-2	38	86	1.85	8.1	2.64	19.1
P-3	40	89	2.01	9.3	2.51	21.5
P-4	43	67	2.09	7.6	3.18	23.5
P-5	44	78	1.65	8.3	2.32	18.7
P-6	50	66	1.51	10.1	1.72	23.6
P-7	52	86	2.30	8.2	3.25	17.9
P-8	64	71	1.80	6.8	3.08	17.5
DSW	44.3	76.4	1.90	8.0	2.84	19.8
(± SE)	(±4.2)	(±3.4)	(±.09)	(±0.5)	(±.25)	(±1.0)
(t)	0.13	1.27	1.30	0.28	1.36	0.25
Sg.(2)	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

d.f. = 14

DSW = Durchschnittswert
(± SE) = ± Standardabweichung des Mittelwertes SE
(t) = Student-t-Test für unverbundene Stichproben
Sg.(2) = Signifikanz zweiseitig

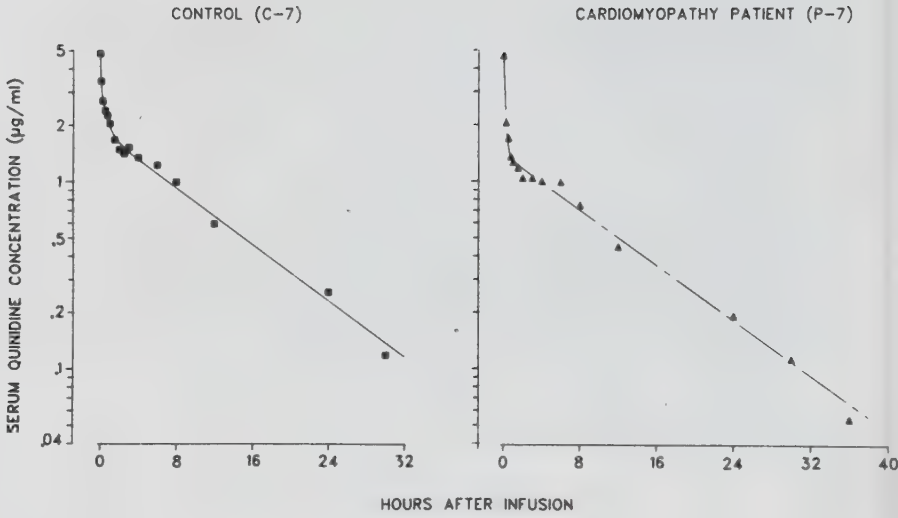


Abb. 12: Serumchinidinkonzentrationen nach intravenöser Chinidinapplikation bei einem Patienten mit Kardiomyopathie (rechts) und einer gesunden Kontrollperson gleichen Alters (siehe auch Tab. 3).

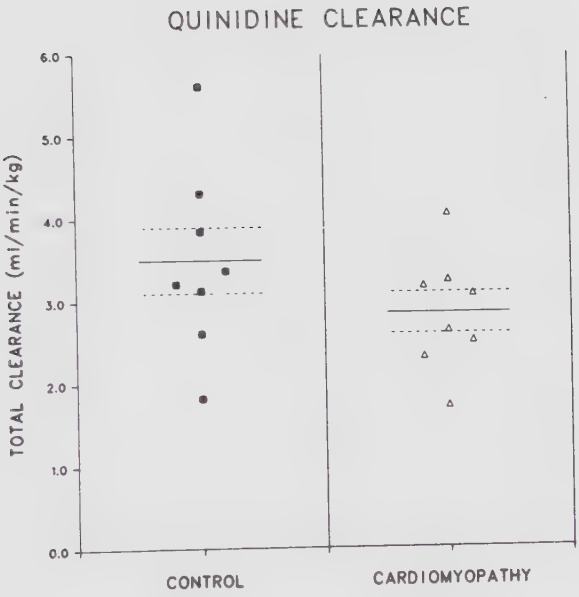


Abb. 13: Chinidin-Clearance nach intravenöser Chinidin-applikation bei 8 Patienten mit Kardiomyopathie und 8 gesunden Kontrollpersonen nahezu gleichen Alters, Gewichts und Geschlechts.

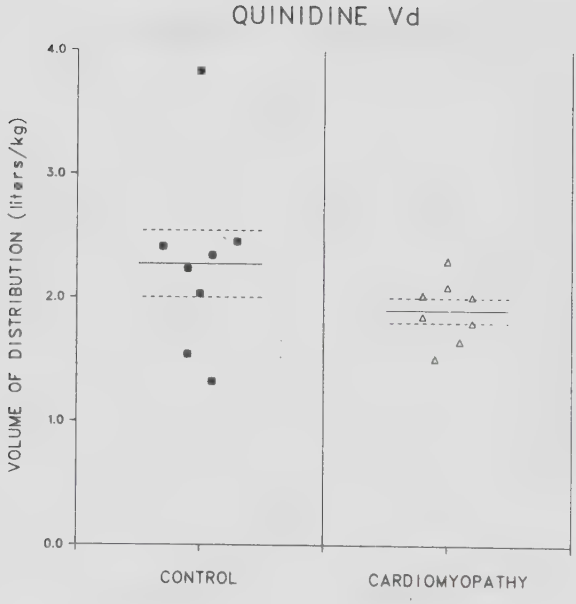


Abb. 14: Chinidinverteilungsvolumen nach intravenöser Chinidinapplikation bei 8 Patienten mit Kardiomyopathie und 8 gesunden Kontrollpersonen nahezu gleichen Alters, Gewichts und Geschlechts.

Abb. 15: Chinidin-Halbwertzeit nach intravenöser Chinidinapplikation bei 8 Patienten mit Kardiomyopathie und 8 gesunden Kontrollpersonen nahezu gleichen Alters, Gewichts und Geschlechts.

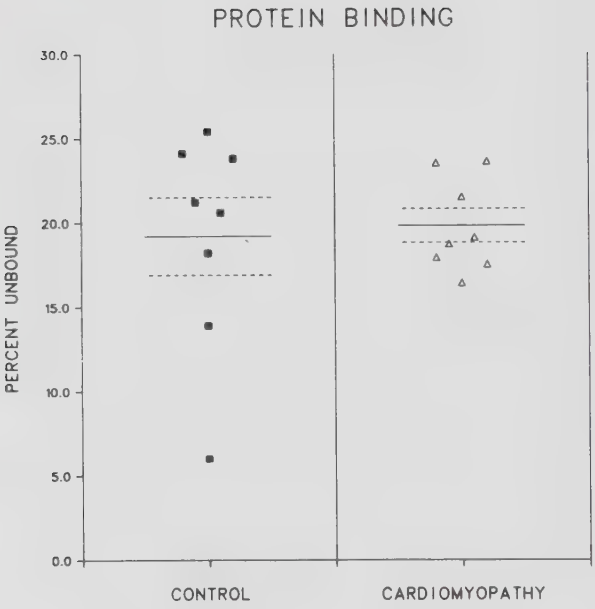


Abb. 16: Chinidin-Proteinbindung (angegeben als Prozent der Gesamtchinidinkonzentration) bei 8 Patienten mit Kardiomyopathie und 8 gesunden Kontrollpersonen nahezu gleichen Alters, Gewichts und Geschlechts.

chend gegebener Indikation ist die intravenöse Infusion von Chinidin eine geeignete Applikationsform.

Studien, die sich mit der Pharmakokinetik von Chinidin bei Patienten mit kongestivem Herzversagen befaßten, ergaben im Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Erkrankung ein vermindertes Verteilungsvolumen und eine verminderte Gesamtclearance des Chinidins (43).

In diesem 2. Teil der Untersuchung ergaben sich bei Patienten mit klinisch relevanter Kardiomyopathie, die unter diuretischer Therapie nicht dekompensiert waren, qualitativ ähnliche Veränderungen der Chinidinkinetik. Im Gegensatz zu den gesunden Kontrollpersonen gleichen Geschlechts, nahezu gleichen Alters und Gewichts errechnete sich für die Patientengruppe ein niedrigeres Vd und eine verminderte Clearance.
Obgleich diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren, sind sie doch als Hinweis zu werten, daß bei Vorliegen einer Kardiomyopathie mit einer reduzierten Clearance gerechnet werden sollte und dementsprechend die Dosierung anzupassen ist. Gleichermaßen sollte bei der Dosierung das Alter des Patienten Berücksichtigung finden, da auch beim offensichtlich gesunden älteren Menschen eine verminderte Clearance für Chinidin zu erwarten ist (30).

Aufgrund der kleinen Fallzahl kann die vorliegende Studie nicht mehr als ein Hinweis sein, daß bei gegebener Indikation die intravenöse Applikation von Chinidin ein gangbarer und bei guter Überwachung sicherer Weg ist, der die therapeutische Palette der entsprechenden Herzrhythmusstörungen bereichern sollte.

D. Literaturverzeichnis

1. PARASKOS, J.A., W. GROSSMANN, S. SALTZ, J.E. DALEN, L. DEXTER:
A noninvasive technique for the determination of velocity of circumferential fiber shortening in man.
Circulation Research 29, 610 - 615, 1971

2. FEIGENBAUM, H., R.L. POPP, S.B. WOLFE, B.L. TROY, J.F. POMBO, C.L. HAINE, H.T. DODGE:
Ultrasound measurements of the left ventricle.
Arch. Intern. Med. 129, 461 - 467, 1972

3. COOPER, R.H., R.A. O'ROURKE, J.S. KARLINER, K.L. PETERSON, G.R. LEOPOLD:
Comparison of ultrasound and cineangiographic measurements of the mean rate of circumferential fiber shortening in man.
Circulation 46, 914 - 923, 1972

4. FORTUIN, N.J., W.P. HOOD Jr., E. CRAIGE:
Evaluation of left ventricular function by echocardiography.
Circulation 46, 26 - 35, 1972

5. McDONALD, J.G., H. FEIGENBAUM, S. CHANG:
Analysis of left ventricular wall motion by reflected ultrasound.
Circulation 46, 14 - 25, 1972

6. GIBSON, D.G.:
Estimation of left ventricular size by echokardiography.
Brit. Heart J. 35, 128 - 134, 1973

7. BRAUNWALD, E.:
On the difference between the heart's output and its contractile state.
Circulation 43, N.2, 171 - 174, 1971

8. KARLINGER, J.S., J.H. GAULT, D. ECKBERG, C.B. MULLINS, J. ROSS Jr.:
Mean velocity of fiber shortening.
Circulation 44, 323, 1971

9. WILLIUS, F.A., T.E. KEYS:
A remarkable early reference to the use of cinchona in cardiac arrhythmia.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 17, 394, 1942

10. OCHS, H.R., D.J. GREENBLATT, G. BODEM:
Clinical pharmocokinetics of some antiarrhythmic drugs.
Herz 4, 330 - 343, 1979

11. FERRER, M.I. R.M. HARVEY, L. WERKÖ, D.T. DRESDALE, A. COURNAND, D.W. RICHARDS:
Some effects of quinidine sulfate on the heart and circulation in man.
Am. Heart J. 36, 816 - 837, 1948

12. DICK, H.L.H., E.L. McCAWLEY, D.V. VOISS, J.D. KRUEGER:
Electrocardiographic evaluation studies on quinidine-induced changes of myocardial conduction.
Am. Heart J. 56, 396 - 404, 1958

13. GOLD, H., W. MODELL:
J. Pharmacol. and Exper. therap. 46, 357, 1932

14. ROWE, G.G., D.A. EMANUEL, G.M. MAXWELL, J.F. BROWN, C. CASTILLO, B. SCHUSTER, Q.R. MURPHY, C.W. CRUMPTON:
Hemodynamic effects of quinidine including studies of cardiac work and coronary blood flow.
J. Clin. Invest. 36, 844, 1957

15. ANGELAKOS, E.T., E.P. HASTING:
The influence of quinidine and procainemide on myocardial contractility in vivo. Am. J. Cardiol. 5, 791, 1960

16. WEST, T.C., D.W. AMORY:
Single fiber recording of the effects of quinidin at atrial and pacemaker sites in the isolated right atrium of the rabbit.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 130, 183 - 193, 1960

17. JAMES, T.N., R.A. NADEAU:
Mechanism of action of quinidine on the sinus node studied by direct perfusion through its artery.
Am. Heart J. 67, 804 - 811, 1964

18. KENNEDY, B.L., T.L. WEST:
Factors influencing quinidine induced changes in excitability and contractility.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 168, 47 - 59, 1969

19. DUCHENE-MARULLAZ, P., P. DELORT, F.V. SELECKY:
Influence de la quinidine sur la frequence cardiaque du chien non narcose´.
CR Soc. Biol. (Paris) 163, 1157 - 1160, 1969

20. HEISSENBUTTEL, R.H., J.T. BIGGER:
The effect of oral quinidine on intraventricular conduction in man. Correlation of plasma quinidine with changes in QRS-duration.
Am. Heart J. 80, 453 - 462, 1970

21. STERN, S.:
Haemodynamic changes following separate and combined administration of beta-blocking drugs and quinidine.
Eur. J. Clin. Invest. 1, 423 - 436, 1971

22. MARKIEWICZ, W., R. WINKLE, G. BINETTI, R. KERNOFF, D.C. HARRISON:
Normal myocardial contractile state in the presence of quinidine.
Circulation 53, 101 - 106, 1976

23. HAMMERMEISTER, K.E., R.C. BOERTH, J.R. WARBASSE:
The comparative inotropic effects of six clinically used antiarrhythmic agents.
Am. Heart J. 84, 643 - 652, 1972

24. TOMODA, H., L. CHUCK, W.W. PARMLEY:
Comparative myocardial depressant effects of lidocaine, ajmalin, propranolol and quinidine.
Jap. Circ. J. 36, 433 - 437, 1972

25. VATNER, S.F., E. BRAUNWALD:
Cardiovacular control mechanism in the conscious state.
New Engl. J. of Med. 293, 970 - 976, 1975

26. VATNER, S.F., N.T. SMITH:
Effects of halothane on left ventricular function and distribution of regional blood flow in dogs and primates.
Circulation Research 34, 155 - 167, 1974

27. MANDERS, W.T., S.F. VATNER:
Effects of sodium pentobarbital anesthesia on left ventricular function and distribution of cardiac output in dogs, with particular reference to the mechanism for tachycardia.
Circulation Research 39, 512 - 517, 1976

28. GREENBLATT, D.J., H.J. PFEIFFER, H.R. OCHS, K. FRANKE, D. S. McLAUGHLIN, T.W. SMITH, J. KOCH-WESER:
Pharmacokinetics of quinidine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 202, 365 - 378, 1977

29. OCHS, H.R., D.J. GREENBLATT, E. WOO, K. FRANKE, T.W. SMITH:
Effect of propranolol on pharmacokinetics and acute electrocardiographic effects following intravenous quinidine in humans.
Pharmacology (im Druck)

30. OCHS, H.R., D.J. GREENBLATT, E. WOO, T.W. SMITH:
Reduced quinidine clearance in elderly persons.
Am. J. Cardiol. 42, 481 - 485, 1978

31. CONRAD, K.A., B.L. MOLK, C.A. CHIDSEY:
Pharmacokinetic studies of quinidine in patients with arrhythmias.
Circulation 55, 1 - 7, 1977

32. HIRSCHFELD, D.S., C.T. UEDA, M. ROWLAND, M.M. SCHEINMANN:
Clinical and electrophysiological effects of intravenous quinidine in man.
Brit. Heart J. 39, 309 - 316, 1976

33. WOO, E., D.J. GREENBLATT:
Pharmacokinetic and clinical implications of quinidine protein binding.
J. Pharm. Sci. 68, 466 - 470, 1979

34. HUFFMANN, D.H., C.E. HIGNITE:
Serum quinidine concentrations: Comparison of fluorescence, gas-chromatographic, and gas-chromatographic/mass spectrometric methods.
Clin. Chem. 22, 810 - 812, 1976

35. OCHS, H.R., D.J. GREENBLATT, E. WOO:
Clinical pharmacokinetics of quinidine.
Clinical Pharmacokinetics 5, 150 - 168, 1980

36. MARQUARDT, D.W.:
An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters.
J. Soc. Ind. Appl. Math. 11, 431 - 441, 1963

37. GIBALDI, M., D. PERRIER:
Pharmacokinetics.
New York, Marcel Dekker Inc., 1975

38. GREENBLATT, D.J., J. KOCH-WESER:
Clinical pharmacokinetics.
New Engl. J. Med. 293, 702 - 705, 964 - 970, 1975

39. EDWARDS, J.R., B.W. HANCOCK, R. SAYNOR:
Correlation between plasma quinidine and cardiac effect.
Brit. J. Clin. Pharm. 1, 455 - 459, 1974

40. WOO, E., D.J. GREENBLATT:
A reevaluation of intravenous quinidine.
Am. Heart J. 96, 829 - 832, 1978

41. MASON, J.W., R.A. WINKLE, N.B. INGELS, G.T. DAUGHTERS, D.C. HARRISON, E.B. STINSON:
Hemodynamic effects of intravenously administered quinidine on the transplanted human heart.
Am. J. of Cardiology 40, 95 - 104, 1977

42. CRAWFORD, M.H., D.H. WHITE, R.A. O'ROURKE:
Effects of oral quinidine on left ventricular performance in normal subjects and patients with congestive cardiomyopathy.
Am. J. of Cardiology 44, 714 - 718, 1979

43. UEDA, C.T., B.S. DZINDZIO:
Quinidine kinetics in congestive heart failure.
Clin. Pharmacol. and Therap. 23, 158 - 164, 1978

Herrn Priv.-Doz. Dr. H.R. Ochs danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 29.7.1955 wurde ich als drittes Kind des Bankangestellten Leo Arendt und seiner Frau Dora, geb. Thiemer, in Düsseldorf geboren.
1962 - 66 Besuch der kath. Grundschule St. Cäcilia in Düsseldorf-Benrath. Von 1966 - 1973 am Städt. Schloßgymnasium Düsseldorf-Benrath, dort bestand ich am 14.5.1973 die Reifeprüfung.
Ab Wintersemester 1973/74 Studium der Medizin an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen. Nach dem Physikum 1975 in Aachen wechselte ich an die Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, hier setzte ich das Studium fort.
Ab Wintersemester 1975/76 Zweiteinschreibung in der Philosophischen Fakultät der Universität Bonn mit dem Hauptfach Philosophie.
1976 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, 1979 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Im praktischen Jahr wurde ich am Malteser-Krankenhaus Bonn-Hardtberg ausgebildet.
Am 18.4.1980 habe ich die Ärztliche Prüfung bestanden.
Am 27. Mai 1980 Approbation als Arzt.

Seit Mai 1980 arbeite ich in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des Malteserkrankenhauses Bonn-Hardtberg.
Seit Juni 1980 arbeite ich parallel als Notarzt des Rhein-Sieg-Kreises beim Malteser-Hilfsdienst in Rheinbach.

Für 1980/81 ist mir über den Deutschen Akademischen Austauschdienst ein Forschungsstipendium des Wissenschaftsausschusses der NATO verliehen worden. Der Forschungsaufenthalt an der 'Division of Clinical Pharmacology des Tufts-New England Medical Center in Boston, USA' soll im Oktober 1980 beginnen.